

Depresja i inne zaburzenia psychiczne po udarze 17

Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Z kręgu chorób psychiatrycznych najczęstszym powikłaniem udaru jest depresja, choroba często nierozpoznawana i, jak podają dane szacunkowe, w 50–80% niediagnozowana, a stanowiąca poważny problem ograniczający poudarową rehabilitację, a także pogarszająca jakość życia oraz rokowanie co do powrotu funkcji ruchowych. Innymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi związanymi z udarem mózgu są zaburzenia lękowe, apatia bez depresji oraz zaburzenia afektu. Bardzo rzadko występują zaburzenia dwubiegunowe lub objawy psychotyczne (Chemerinski, Robinson, 2000).

Częstość występowania poudarowej depresji była oceniana w licznych niespójnych metodologicznie badaniach. Ich wyniki są zróżnicowane zależnie od stosowanych kryteriów diagnostycznych, metod oceny, okresu po udarze, w jakim chorzy byli poddawani ocenie, oraz miejsca pobytu chorego w czasie badania: szpital, dom, zakład rehabilitacyjny czy zakład opieki długoterminowej.

Szacuje się, że w ciągu pierwszego roku po udarze depresja pojawia się u co najmniej jednej czwartej chorych, przy czym najczęściej rozpoczyna się w czasie pierwszych kilku miesięcy. Według danych uwzględniających wyniki kilkudziesięciu badań klinicznych, objawy depresji występują u 33% chorych, niezależnie od czasu, jaki upłynął od udaru. Powyższe dane wydają się jednak niedoszacowane, co może wynikać z trudności oceny nastroju u chorych z deficytem neurologicznym – zwłaszcza takim, jak afazja lub ośpienie (Gustafson i wsp., 1991; Hackett i wsp., 2005a). W powyższych badaniach bezsprzecznie wykazano, że poudarowa depresja istotnie statystycznie dodatnio koreluje ze stopniem fizycznej niesprawności, stanem ogólnym chorego, zaburzeniami poznawczymi oraz czynnikami socjalnymi – jak pobyt w zakładzie opieki, izolacja społeczna, samodzielne prowadzenie gospodarstwa domowego i brak wsparcia ze strony najbliższego otoczenia (House i wsp., 1991; Hermann i wsp., 1998).

Związek poudarowej depresji z zaawansowanym wiekiem, płcią żeńską, poziomem wykształcenia, cukrzycą, wcześniejszymi incydentami udarowymi lub depresją okazuje się niejednoznaczny. Może to wynikać

m.in. z faktu, że tylko w nielicznych badaniach analiza statystyczna danych została przeprowadzona z uwzględnieniem czynników ryzyka i epidemiologii depresji w populacji ogólnej, w której ryzyko choroby wzrasta z wiekiem i jest niemal dwukrotnie większe u kobiet (Hackett i wsp., 2005b).

Rozpoznanie poudarowej depresji opiera się na kryteriach DSM-IV Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 1994 r. (*American Psychiatric Association...*, 1994). Zgodnie z tymi wytycznymi „dużą depresję” poudarową można rozpoznać w przypadku obniżonego nastroju lub utraty zainteresowań, które pojawiły się po incydencie naczyniowym i którym towarzyszy co najmniej pięć z poniższych objawów: zmniejszony lub zwiększony apetyt, przyrost lub utrata masy ciała, bezsenność lub nadmierna senność, pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe, utrata napędu, poczucie winy lub niższej wartości, zaburzenia koncentracji czy nawracające myśli samobójcze. Do rozpoznania „małej depresji” poudarowej konieczne jest stwierdzenie więcej niż dwóch, a mniej niż pięciu objawów „depresji dużej”. Mimo że powyższe kryteria, podobnie jak kryteria ICD-10, są stosowane w większości badań klinicznych, istnieją poglądy negujące poprawność rozpoznania depresji poudarowej na podstawie tych samych wytycznych, jakie stosuje się w depresji pierwotnej (Gainotti i wsp., 1999). Paolucci i wsp. w badaniu DESTRO poszerzyli kryteria rozpoznania poudarowej depresji o precyzyjne kryteria rozpoznania zaburzeń dystymicznych (World Health Organization, 1997), co zaowocowało konkluzją, że poudarowa dystymia występuje częściej niż inne zaburzenia nastroju, w tym duża depresja (Paolucci i wsp., 2005).

Wyniki wielu badań sugerują związek pomiędzy poudarową depresją a lokalizacją ogniska udarowego w okolicy czołowej lewej półkuli mózgu (Robinson i wsp., 1984; Aström i wsp., 1994; Morris i wsp. 1996; Vataja i wsp., 2001), jednak metaanalizy przeprowadzone przez Carsona i Gainottiego nie potwierdziły takiej zależności (Carson i wsp., 2000; Gainotti i wsp., 2001). Prawdopodobne jest, że korelacja pomiędzy lokalizacją ogniska a objawami depresji jest zależna od czasu, jaki

upłynął od udaru. Według Shimody i Robinsona, w ostrej fazie mózgowego incydentu naczyniowego objawy depresyjne korelują z uszkodzeniem lewej okolicy czołowej, podczas gdy w fazie przewlekłej z ogniskiem zlokalizowanym w pobliżu bieguna płata potylicznego prawej półkuli, i mimo że Narushima i wsp. na podstawie innej metaanalizy również wykazali związek pomiędzy nasileniem depresji a odległością ogniska udarowego od bieguna lewego płata czołowego, to powyższe zagadnienie pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na różnice metodologiczne (Shimoda, Robinson, 1999; Narushima i wsp., 2003). Objawy poudarowej depresji korelują z uszkodzeniem podkorowej istoty białej, jąder podkorowych, wzgórze lub pnia mózgu, a nie wykazują związku ze zmianami lokalizującymi się w okolicach korowych. Zaobserwowano także, że u chorych z ogniskiem udarowym zlokalizowanym w lewej półkuli i współtowarzyszącą dużą depresją częściej występują zaburzenia poznawcze (Bolla-Wilson i wsp., 1989; Staub i wsp., 2001; Spaletta i wsp., 2002).

Prawdopodobną rolę w rozwoju poudarowych objawów depresyjnych odgrywają zaburzenia transmisji monoaminergicznej, u których podstaw leży uszkodzenie dróg wstępujących rozciągających się od jąder noradrenergicznych i serotoninowych pnia mózgu poprzez pęczek przyśrodkowy i głębokie warstwy korowe do warstw powierzchniowych kory, a także uszkodzenie dróg dopaminergicznych, wstępujących z części brzusznej nakrywki (Hermann i wsp., 1993). Jak wykazują badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, czynnikiem szczególnie predysponującym do dysfunkcji powyższych szlaków jest uszkodzenie płata czołowego oraz jąder podstawy. U chorych z ogniskiem udarowym położonym w lewej półkuli obserwuje się istotny statystycznie związek pomiędzy nasileniem objawów depresji a obniżonym wiązaniem receptorowym serotoniny (Robinson, 1998). Z kolei zwiększenie gęstości receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ koreluje z ustąpieniem objawów depresji (Staley i wsp., 1998).

Z uwagi na to, że poudarowa depresja z definicji jest stanem rozpoznawanym w przewlekłej fazie udaru, w jego ostrej fazie można mówić jedynie o objawach pseudo-depresyjnych lub depresyjnych zaburzeniach zachowania obejmujących: labilność emocjonalną (emocjonalizm), reakcje katastroficzne, patologiczny płacz, lęk, apatię oraz brak psychicznej motywacji do działania (atymhormia). Dlatego też Ghika-Schmid i wsp. zaproponowali, by w ostrym okresie zastosować wskaźnik zachowań i emocji (ang. *Emotional Behavioral Index*), skalę, która w sposób opisowy, a nie intrypretacyjny, określi zachowanie chorych. Na jej podstawie ustalono, że najczęstszym objawem, pojawiającym się w ostrej fazie udaru, jest smutek (72%), odhamowanie (56%), zaburzenia

adaptacyjne (44%), poczucie odrzucenia przez środowisko (40%), płacz (27%), bierna postawa (24%) i agresja (11%) (Ghika-Schmid i wsp., 1999).

Kliniczne objawy poudarowej depresji rozwijającej się w fazie przewlekłej udaru mózgu istotnie różnią się od objawów zaburzeń określanych przez psychiatrów jako depresja endogenna. W depresji poudarowej na plan pierwszy wysuwają się reaktywne dobowe wahania nastroju oraz emocjonalizm, bez patologicznego poczucia winy; o wiele rzadziej występują myśli i próby samobójcze, niezależnie od stopnia niesprawności chorego. Co ciekawe, zaburzenia zachowania w ostrej fazie udaru mają niewielką wartość predykcyjną i na podstawie ich nasilenia nie można wnioskować, czy w fazie przewlekłej rozwinie się depresja i jaki będzie jej przebieg. Tylko u 10% chorych prezentujących ciężki smutek w ostrej fazie udaru rozwinęły się objawy depresyjne (Staub i wsp., 2001). Wielu autorów zwraca uwagę na związek pomiędzy nasileniem objawów depresji a wynikającym z udaru upośledzeniem codziennej aktywności (ang. *Activities in Daily Living*, ADL) (Hermann i wsp., 1998; Pohjasvaara i wsp., 1998; Ingles i wsp., 1999; Kauhanen i wsp., 1999).

Objawy poudarowej depresji wykazują również istotny związek z zaburzeniami poznawczymi obejmującymi zaburzenia pamięci, uwagi, problemy w rozwiązywaniu zadań pozawerbalnych, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia orientacji w czasie oraz upośledzenie funkcji wykonawczych (Bolla-Wilson, 1989; Kauhanen i wsp., 1999; Spaletta i wsp., 2002).

Należy pamiętać, że depresja poudarowa stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu w wyniku udaru, a 10-letnia śmiertelność wśród chorych z depresją jest istotnie statystycznie wyższa, odpowiednio: 71% przy współwystępującej poudarowej depresji i 40% wśród chorych bez jej objawów (Morris i wsp., 1993). Poudarowa depresja zwiększa również ryzyko wystąpienia kolejnych incydentów naczyniowych (Hermann i wsp., 1998).

Leczenie poudarowej depresji jest szczególnie istotne ze względu na wspomniane powyżej konsekwencje tego stanu. Niestety, wielu chorych nie otrzymuje skutecznej terapii, głównie ze względu na nierozpoznanie zaburzeń nastroju. Wyniki badań klinicznych oceniających przede wszystkim działanie heterocyklicznych leków przeciwdepresyjnych (nortryptyliny, amitryptyliny, mianseryny, dezypraminy) oraz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*, SSRI) – citalopramu, fluoksetyny, sertraliny – niestety nie dostarczają mocnych dowodów na temat ich skuteczności w leczeniu oraz profilaktyce poudarowej depresji. Wydaje się jednak, że aktywne leczenie zmniejsza objawy depresyjne, choć nadal nie wiadomo, jakie jest kliniczne znaczenie pozytywnych zmian nastroju i czy przekłada się ono na poprawę sprawności

fizycznej i jakości życia. Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających, że stabilizacja nastroju lekami przeciwdepresyjnymi jest skutkiem ich oddziaływania neurotroficznego oraz wpływu na plastyczność neuronalną (Hackett i wsp., 2005b).

Nie do końca spójne wnioski sformułowane na podstawie analizy wielu badań klinicznych najprawdopodobniej wynikają z ich niewłaściwej metodologii, zwłaszcza w zakresie doboru czasu trwania obserwacji. Zgodnie z zaleceniami leczenie przeciwdepresyjne powinno być kontynuowane przez co najmniej 4 miesiące od momentu uzyskania poprawy, a zmienione dopiero wówczas, gdy po 6 tygodniach leczenia nie obserwuje się pożądanej reakcji (Charney i wsp., 2003). W większości badań klinicznych okres aktywnego leczenia ograniczał się do 6 tygodni, a dalsza obserwacja była niewiele dłuższa (Hackett i wsp., 2005b).

Według Robinsona, lekami pierwszego rzutu w leczeniu poudarowej depresji jest nortryptylina lub citalopram. Zalecana dawka początkowa nortryptyliny to 25 mg/dobę, która powinna być powoli zwiększana do 75 mg/dobę, przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia leku w surowicy, tak by nie przekraczał zakresu 50–150 ng/ml. Wstępna dawka citalopramu wynosi 10 mg/dobę i powinna być stopniowo zwiększana do maksymalnie 40 mg/dobę lub do momentu remisji objawów (Robinson, 2003). Istnieją przesłanki sugerujące, że sertralina oprócz właściwości przeciwdepresyjnych wykazuje działanie przeciwpłytkowe, co mogłoby być szczególnie korzystne w depresji poudarowej, jednak jej rzeczywista skuteczność pozostaje niejednoznaczna (Serebruany i wsp., 2001; Bhogal i wsp., 2005). Należy pamiętać, że stosowanie leków z grupy SSRI wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, nie wykazano natomiast związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku śródmózgowego czy kolejnego udaru niedokrwiennego (de Abajo i wsp., 1999; Bak i wsp., 2002).

Zdecydowanie więcej objawów niepożądanych, jak zawroty głowy, senność, niedociśnienie ortostatyczne, przedsionkowo-komorowy blok przewodzenia czy trzepotanie przedsionków, obserwowano po zastosowaniu leków heterocyklicznych. W przypadku leków z grupy SSRI objawy uboczne ograniczały się głównie do nudności, wymiotów, przewlekłego zmęczenia oraz spadku masy ciała (Robinson, 2003; Bhogal i wsp., 2005).

Istotne znaczenie w profilaktyce poudarowej depresji ma socjalizacja chorego, a leczenie farmakologiczne powinno być wspomagane terapią zajęciową, grupową oraz rodzinną (Oradei, Waite, 1974; Watzlawick, Coyne, 1980; Hibbard i wsp., 1990; Alexopoulos i wsp., 2002).

Uogólnione zaburzenia lękowe są drugim co do częstości zespołem psychiatrycznym, który może wystąpić po

mózgowym incydencie niedokrwiennym. Szacuje się, że częstość zaburzeń lękowych bezpośrednio po udarze oraz w ciągu pierwszych 3 lat po nim wynosi ok. 28%, przy czym zazwyczaj współistnieją one z depresją (Morrison i wsp., 2005). Ich rozpoznanie opiera się na kryteriach diagnostycznych DSM-IV Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, zgodnie z którymi poudarowe uogólnione zaburzenia lękowe można rozpoznać w przypadku utrwalonego przygnębienia powiązanego z co najmniej trzema, trwającymi przynajmniej 6 miesięcy, objawami: niepokojem ruchowym, apatią, zaburzeniami koncentracji, drażliwością, wzmożeniem napięcia mięśniowego czy zaburzeniami snu.

U osób z poudarowym zespołem lękowym, a zwłaszcza u chorych ze współistniejącą depresją i lękiem, ognisko udarowe zlokalizowane jest najczęściej w okolicach korowych, głównie prawej półkuli mózgu (Starkstein i wsp., 1990; Castillo i wsp., 1995). Zwraca się również uwagę na współwystępowanie z lękiem poudarowym zaniku korowo-podkorowego, który koreluje z długotrwałym utrzymywaniem się objawów i słabszą reakcją na leczenie (Aström, 1996).

Leczenie farmakologiczne poudarowych zaburzeń lękowych opiera się przede wszystkim na lekach z grupy benzodiazepin, które ze względu na ich farmakokinetykę (kumulacja) powinny być u osób starszych stosowane krótkoterminowo. Wydaje się, że lekiem lepiej tolerowanym przez chorych, o skuteczności zbliżonej do diazepam, jest buspiron – anksjolityk z częściową aktywnością serotonergiczną; zadowalające rezultaty uzyskano również, stosując nortryptylinę (Rickels i wsp., 1987). Niestety, brak dużych, wielośrodkowych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo czy porównawczych badań farmakologicznych uniemożliwia adekwatną ocenę skuteczności i tolerancji poszczególnych substancji, a nawet grup leków w leczeniu poudarowych zaburzeń lękowych.

Piśmiennictwo

- Alexopoulos G.S., Buckwalter K., Olin J., Martinez R., Wainwright C., Krishnan K.R.R. (2002), *Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment*. Biol. Psych., 52, 543–558.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (1994), American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Appelros P., Vitanen M. (2004), *Prevalence and predictors of depression at one year in Swedish population-based cohort with first-ever stroke*. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 13, 52–57.
- Aström M., Vestergaard K., Riis J.O., Lauritzen L. (1994), *Incidence of poststroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale*. Acta Psychiatr. Scand., 90, 190–195.

- Aström M. (1996), *Generalized anxiety disorder in stroke patients: a 3 year longitudinal study*. *Stroke*, 25, 1099–1104.
- Bak S., Tsiropoulos I., Kjaersgaard J.O., Andersen M., Møllerup E., Hallas J. (2002), *Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke. A population based case-control study*. *Stroke*, 33, 1456–1473.
- Bhogal S.K., Teasell R., Foley N., Speechley M. (2005), *Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression*. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53, 1051–1057.
- Bogousslavsky J. (2003), *William Feinberg Lecture 2002 Emotions, Mood, and Behavior After Stroke*. *Stroke*, 34, 1046–1050.
- Bolla-Wilson K., Robinson R.G., Starkstein S.E., Boston J., Price T.R. (1989), *Lateralization of dementia of depression in stroke patients*. *Am. J. Psychiatry*, 146, 627–634.
- Carson A.J., MacHale S., Allen K., Lawrie S.M., Dennis M., House A., Sharpe M. (2000), *Depression after stroke and lesion location: a systematic review*. *Lancet*, 356, 122–126.
- Castillo C.S., Schultz S.K., Robinson R.G. (1995), *Clinical correlates of early-onset and late-onset poststroke generalized anxiety*. *Am. J. Psychiatry*, 152, 1174–1179.
- Chemerinski E., Robinson R.G. (2000), *The neuropsychiatry of stroke*. *Psychosomatics*, 45, 5–14.
- Charney D.S., Reynolds C.F., Lewis L., Lebowitz B.D., Sunderland T., Alexopoulos G.S., Blazer D.G. i wsp. (2003), *Depression and Bipolar Support Alliance. Depression and Bipolar Support Alliance consensus statement on the unmet needs in diagnosis and treatment of mood disorders in late life*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 664–672.
- de Abajo F.J., Rodriguez L.A., Montero D. (1999), *Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study [comment]*. *BMJ*, 319, 1106–1109.
- Gainotti G., Azzoni A., Marra C. (1999), *Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression*. *Br. J. Psychiatry*, 175, 163–167.
- Gainotti G., Antonucci G., Marra C., Paolucci S. (2001), *Relation between depression after stroke, antidepressant therapy and functional recovery*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 71, 258–261.
- Ghika-Schmid F., van Melle G., Guex P., Bogousslavsky J. (1999), *Subjective experience and behavior in acute stroke: the Lausanne Emotion in Acute Stroke Study*. *Neurology*, 52, 22–28.
- Gustafson Y., Olsson T., Erickson S. (1991), *Acute confusional states in stroke patients*. *Cerebrovasc. Dis.*, 1, 257–264.
- Hackett M.L., Yapa C., Parag V., Anderson C.S. (2005a), *Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational study*. *Stroke*, 36, 1330–1340.
- Hackett M.L., Anderson C.S., Allan O. (2005b), *Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies (progress review)*. *Stroke*, 36, 1098–1103.
- Hermann N., Bartles C., Wallesch C.-W. (1993), *Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical – clinical correlations and functional implications*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56, 672–678.
- Hermann N., Black S.E., Lawrence J., Szekely C., Szalai J.P. (1998), *Sunnybrook stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome*. *Stroke*, 29, 618–624.
- House A., Dennis M., Hawton K., Warlow C. (1989), *Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project*. *Age Ageing*, 18, 371–379.
- House A., Dennis M., Mogridge L., Warlow C., Hawton K., Jones L. (1991), *Mood disorders in the year after first stroke*. *Br. J. Psychiatry*, 158, 83–92.
- Ingles J.L., Eskes G.A., Philips S.J. (1999), *Fatigue after stroke*. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 80, 173–178.
- Kauhanen M., Korpelainen J., Hiltunen P., Brusin E., Mononen H., Maatta R. (1999), *Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits*. *Stroke*, 30, 1875–1880.
- Morris P.L.P., Robinson R.G., Andrzejewski P., Samuels J., Price T.R. (1993), *Association of depression with 10-year post-stroke mortality*. *Am. J. Psychiatry*, 150, 124–129.
- Morris P.L.P., Robinson R.G., Raphael B., Hopwood M.J. (1996), *Lesion location and post-stroke depression*. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 8, 399–403.
- Morrison V., Pollard B., Johnston M., Mac Walter R. (2005), *Anxiety and depression 3 years following stroke: demographic, clinical and psychological predictors*. *J. Psychosom. Res.*, 59, 209–213.
- Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G. (2003), *A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis*. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 15, 422–430.
- Oradei D.M., Waite N.S. (1974), *Group psychotherapy with stroke patients during the immediate recovery phase*. *Am. J. Orthopsychiatry*, 44, 386–395.
- Paolucci S., Gandolfo C., Provinciali L., Torta R., Sommacal S., Toso V. (2005), *Quantification of the risk of poststroke depression: the Italian multicenter observational study DESTRO*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 112, 272–278.
- Parikh R.M., Lipsey J.R., Robinson R.G. (1988), *The sensitivity and specificity of the Center for Epidemiologic Studies depression scale as a screening instrument for poststroke depression*. *Int. J. Psychiatry Med.*, 18, 169–181.
- Pohjasvaara T., Leppavuori A., Siira I., Vataja R., Kaste M., Erkinjuntti T. (1998), *Frequency and clinical determinants of post-stroke depression*. *Stroke*, 29, 2311–2317.
- Robinson R.G., Starr L.B., Price T.R. (1984), *A two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow up*. *Stroke*, 15, 510–517.
- Robinson R.G. (1998), *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Robinson R.G. (2003), *Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression*. *Biol. Psychiatry*, 54, 376–387.
- Serebruany V.L., Gurbel P.A., O'Connor C.M. (2001), *Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Pharm. Res.*, 43, 453–461.
- Shimoda K., Robinson R.G. (1999), *The relationship between post-stroke depression and lesion location in long-term follow-up*. *Biol. Psychiatry*, 45, 187–192.
- Spalletta G., Giuda G., de Angelis D., Caltagirone C. (2002), *Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness*. *J. Neurol.*, 249, 1541–1551.

- Staley J.K., Malison R.T., Innis R.B. (1998), *Imaging of the serotonergic system: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression*. Biol. Psychiatry, 44, 534–549.
- Starkstein S.E., Cohen B.S., Fedoroff P. (1990), *Relationship between anxiety disorder and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury*. Arch. Gen. Psychiatry, 47, 785–759.
- Staub F., Carota A., Karapanayiotides T., Berney A., Bogousslavsky J. (2001), *Observed behavioral changes and poststroke depression*. Cerebrovasc. Dis., 11, suppl. 4, 9.
- Vataja R., Phjasvaara T., Leppavuori A., Mantyla R., Aronen H.J., Salonen O., Kaste M., Erkinjuntii T. (2001), *Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke*. Arch. Gen. Psychiatry, 58, 925–931.
- Watzlawick P., Coyne J.C. (1980), *Depression following stroke: brief problem-focused family treatment*. Fam. Process, 19, 13–18.
- World Health Organization 1997 (1997), *Classification of dysthymia and related conditions in neurological disorder: recommendations for the clinical descriptions and criteria for research: version for fields trials*. World Health Organization, Geneva.